

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 吉 岡 崇

主論文 1 編

Combination of a novel HDAC inhibitor OBP-801/YM753 and a PI3K inhibitor LY294002 synergistically induces apoptosis in human endometrial carcinoma cells due to increase of Bim with accumulation of ROS. *Gynecologic Oncology* 129; 425–432, 2013

審 査 結 果 の 要 旨

子宮体癌は女性の生殖管から発生する最も一般的な癌の1つであり、子宮体癌の多くが閉経後に発症するが、近年閉経前の若年子宮体癌が増加してきている。現在まで様々な臨床試験が行われているが、進行例や再発例に対する有効な治療法はほとんど無いのが現状である。HDAC 阻害剤は様々な癌治療に対して期待されており、子宮体癌に対しても細胞周期停止やアポトーシスを誘導することが報告されている。また、子宮体癌の多くに PIK3CA や PTEN の変異に伴う PI3K/Akt 経路の異常活性化がみられ、PI3K 阻害剤が子宮体癌細胞に対し、細胞増殖抑制効果を示すことが知られている。そこで申請者は、新規 HDAC 阻害剤 OBP-801/YM753 と既存の PI3K 阻害剤 LY294002 の併用療法の人子宮体癌細胞株 HEC-1A 細胞に対する効果と分子メカニズムについて検証した。

申請者はまず OBP-801/YM753, LY294002 単剤での抗腫瘍効果について検証した。WST-8 assay において、これらの薬剤は人子宮体癌細胞株 HEC-1A 細胞に対し、濃度依存的に細胞増殖抑制効果を示した。colony formation assay を用いた併用効果の検討では、併用処理により著明な colony 数の減少を認めた。flow cytometry を用いたアポトーシス解析では、併用処理により著明なアポトーシス誘導効果が認められた。western blotting 法では、併用処理によりカスパーゼの活性化と Bim の増強が確認され、siRNA による Bim のノックダウンにより部分的なアポトーシスの抑制が認められた。さらに、併用処理により細胞内活性酸素種(ROS)の有意な蓄積が見られ、N-アセチルシステイン(NAC)を同時処理することにより細胞内 ROS の蓄積が抑制され、さらに、カスパーゼの活性化と Bim の誘導が阻害された。これらの結果より、併用によって誘導されるアポトーシスは細胞内 ROS の蓄積を介した Bim の増加に関与していることが示唆された。また、本研究で用いている OBP-801/YM753 は入手可能な全ての HDAC 阻害剤の中で最も HDAC 阻害活性が強い HDAC 阻害剤であり、臨床上最も一般的である SAHA に比べ、LY294002 との併用効果が強いことを示した。以上の結果に基づいて、OBP-801/YM753 と LY294002 の動物実験における抗腫瘍効果をヌードマウスを用いて検討した。併用療法はコントロール群に比べ、有意に腫瘍増大を抑制し、併用群の1匹に腫瘍の縮小がみられた。

以上が本論文の要旨であるが、これは子宮体癌細胞株に対する HDAC 阻害剤と PI3K 阻害剤の併用効果を示した最初の報告である。また、HDAC 阻害剤単剤による Bim の増強は報告されているが、HDAC 阻害剤と PI3K 阻害剤の併用により Bim を増強させ、それによりアポトーシスが誘導されることを示した最初の報告でもあり、これらの薬剤の併用による新たな子宮体癌に対する治療戦略が期待できる点で、医学的価値がある研究と認められる。

平成 25 年 11 月 21 日

審査委員 教授 三 木 恒 治 ㊞

審査委員 教授 矢 部 千 尋 ㊞

審査委員 教授 松 田 修 ㊞